

**Über die Wirkung von Atropin,
l-Hyoscyamin, Scopolamin, Cocain,
Cholin, Methylenblau, Coffein, Histidin
und Dihydroergotamin auf den
Augendruck des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Fritz Schenk

von Eggwil (Kt. Bern)



Basel 1949

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. A. Brückner.

Tag der Promotion: 22. Juni 1948



Sonderdruck aus Ophthalmologica, Vol. 118, Nr. 1 (1949).

Über die Wirkung von Atropin, l-Hyoscyamin, Scopolamin, Cocain, Cholin, Methylenblau, Coffein, Histidin und Dihydroergotamin auf den Augendruck des Kaninchens ¹.

A. Einleitung.

Das Interesse, das der pharmakologischen Beeinflussung des Augendruckes von jeher entgegengebracht wurde, hat wohl zu umfangreichen Untersuchungen und Fragestellungen Anlaß gegeben, ist aber bis heute nicht durch befriedigende Erklärungen und Ergebnisse belohnt worden. Die mannigfaltigen Versuchsreihen, die insbesondere der Therapie der pathologisch gesteigerten Tension dienten und retrospektiv auch Folgerungen über deren Genese erlauben sollten, haben oft zu widersprechenden Resultaten geführt, in bezug auf die pharmakologische Wirkungsweise der Medikamente aber keine schlüssigen Deutungen und Gesetzmäßigkeiten zugelassen. Es mag dies an den außerordentlich komplizierten Struktur- und Funktionsverhältnissen des Sehapparates liegen, welche die Erkenntnis der Beziehungen zwischen Glaukomauge und dem übrigen Organsystem erheblich erschwerten und die Forschung vornehmlich auf das Gebiet der Empirie verwiesen haben. In ihren Bereich gehören auch die von zahlreichen Autoren in Tierversuchen artifiziell erzeugten Drucksteigerungen, die, nach verschiedensten Gesichtspunkten vorgenommen, entsprechende Rückschlüsse auf die Glaukomätiologie gestatten sollten.

Bei den diesbezüglichen Untersuchungen wurden z. T. recht wesentliche Tensionserhöhungen erreicht, so z. B. durch: Unterbindung der vv. vorticosae (*Leber, Koster, Adamük*) und der vv. jug. int. et ext. (*v. Schulten*), Kompression der Aorta descendens (*v. Hippel und Grünhagen, v. Schulten*), große Mengen intravenös dargereicherter NaCl-Lösung (*Troncoso*), Reizung der Med. oblongata (*v. Hippel und Grünhagen*), elektr. Reizung des Halssympathikus (*Adamük, v. Hippel und Grünhagen, Hölzke und Graser, Bellarminoff, v. Schulten*), Trigeminusreizung (*Adamük, Panas, Bellarminoff, v. Schulten*), Strangulation von Kaninchen (*Wessely und Schulze*) u. a.

Indessen gelang es selbst durch eingreifende Maßnahmen in keinem der angeführten Versuche, den künstlichen Druckanstieg dauerhaft zu gestalten, was immerhin als bemerkenswerter Hinweis auf bedeutsame Regulationsmechanismen des Organismus gewertet werden kann.

¹ Herrn P.-D. Dr. R. Brückner und Herrn Dr. H. Süllmann danke ich für Anregungen und wertvolle Hinweise, mit denen sie die Arbeit gefördert haben.

Ch. F. Bentzen ist es geglückt, beim Kaninchen durch traumatische Eingriffe am Kammerwinkel, welche dort zu Verwachsungen führten, dauernde Steigerung des intraokularen Druckes zu erzielen. Durch Säureätzung der Gegend des Schlemmschen Kanals mit nachfolgender indurierender Entzündung gelangte Heisrath in 2 Fällen zu denselben Ergebnissen. Ebenso führten die Experimente von P. Erdmann, welcher in die Vorderkammer vom Kaninchenauge elektrolytisch dargestelltes Eisen injizierte, in 75% der Versuche zu dauerhafter Erhöhung des Augendruckes.

R. Brückner hat 1943 die Methode der Oberkörpertieflagerung zur Anwendung gebracht, ausgehend von der Überlegung, daß durch Überwindung der von Ascher und Goldmann erläuterten hydrostatischen Druckdifferenz zwischen Vorderkammer und vorderen Ciliarvenen, Abflußhemmung und dadurch eventuell Augendruckanstieg zu erreichen wären. Diese Annahme hat sich bestätigt, und 1947 ist Marczak zu den gleichen Ergebnissen gelangt.

Da die Wirkungsweise pharmakologischer Agentien, geprüft am Normalauge, nur mit einschränkendem Vorbehalt auch eine Übertragung auf das Auge mit pathologischen Druckverhältnissen gestattet, erschien es uns zweckmäßig, parallel zu den Versuchen in Horizontallage, d. h. bei unbeeinflusstem Auge, auch solche bei intraokularer Druckvermehrung vorzunehmen. Es gelangte die von R. Brückner beschriebene Schiefelage zur Verwertung, wobei aber ein therapeutischer Effekt unter diesen, dem Zustandbild des Glaukoms nicht entsprechenden Bedingungen noch keineswegs zu gültigen Schlüssen für die Behandlung der pathologischen Drucksteigerung führen darf.

In mehreren Kontrollversuchen konnte dargetan werden, daß der Organismus über einen ansehnlichen Regulationsmechanismus verfügt, der ihn in die Lage versetzt, selbst bei Schräglagen mit einem Neigungswinkel von 70 und 80° den Augendruck innerhalb von 30—40 Minuten wieder zu normalisieren (vergl. Versuchsergebnisse).

R. Brückner, Hermann und Jent fanden bei ihren Untersuchungen, mit allerdings geringerer Schrägstellung, erst nach 60 Minuten beginnende Druckregulierung.

Da die erhöhte Tension nicht aufrechtzuerhalten und damit auch die gestellte Forderung nicht zu erfüllen war, mußten die Experimente in Schräglage aufgegeben werden (s. Ergebnisse). Verbunden mit diesem Verzicht war leider auch das Zugeständnis, daß wir uns bis heute der Möglichkeit beraubt sehen, unter geeigneten Versuchsbedingungen den Wirkungsmechanismus von Medikamenten auch bei artifiziell erhöhtem Druck zu analysieren.

Es erschien uns notwendig, noch klarere Arbeitsgrundlagen zu schaffen und vorgängig den eigentlichen Versuchen solche anzustellen, welche Aufschluß geben sollten über Existenz und Einfluß von eliminierbaren Fehlerquellen. Diesem Zwecke dienten Kontrollprüfungen mit Holocain, Äther, physiologischer Kochsalzlösung und dem Narkotikum Urethan (s. Methodik und Ergebnisse). Für eine Begründung der Auswahl der im folgenden untersuchten Stoffe ließen sich wohl mehr oder weniger spekulative Überlegungen anstellen, doch erscheint deren Wert, angesichts der den Vorstellungen allzuoft widersprechenden Versuchsergebnisse, eher zweifelhaft. Wie schon oben angeführt, sind wir bezüglich der Augendruckbeeinflussung auf die experimen-

telle Erfahrung angewiesen, wenigstens solange der verwickelte Mechanismus, der das Auge auszeichnet, unseren Erkenntnissen verschlossen ist.

Es kamen nicht nur Drogen mit unbekannter, sondern auch mehr oder minder bekannter intraokularer Druckwirkung zur Behandlung, ausgehend von der Annahme, daß bei übereinstimmender Versuchsanordnung die Beurteilung der pharmakologischen Wirkungsweise verschiedener Agentien begünstigt würde. Die Tatsache, daß ein und dasselbe Medikament in den Händen verschiedener Forscher nicht selten zu völlig gegensätzlichen Ergebnissen geführt hat, läßt sich wahrscheinlich teilweise auf verschiedene Versuchsmodifikationen zurückführen.

Neben Atropin, Cocain, Coffein und DHE «Sandoz», welche bereits früher geprüft worden sind, gelangten l-Hyoscyamin, Scopolamin, Cholin, Methylenblau und Histidin zur Untersuchung.

B. Methodik.

Die Versuchsanordnung basiert in ihren wesentlichen Zügen einerseits auf den Arbeiten von *R. Brückner*, *Hermann* und *Jent*, anderseits auf derjenigen von *Marczak*. Zu Versuchszwecken verwendeten wir nur normale, ausgewachsene Kaninchen mit Gewichten von 2500—3500 g. Als Narkotikum wurde Urethan in einer 10%igen Lösung stets $1\frac{3}{4}$ Stunden vor Versuchsbeginn subcutan injiziert, wobei sich herausstellte, daß bei einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht, wie sie in den früheren Arbeiten zur Anwendung kam, keine genügend tiefe Schlafwirkung zu erreichen war. Der vielfach erhaltene Cornealreflex erschwerte die Tonometrierungen beträchtlich und verursachte infolge des krampfhaften Augenschlusses inkonstantes Verhalten der intraokularen Drucke. *Adamük* konnte nachweisen, daß Augenbewegungen und Lidschluß zu erheblichen Drucksteigerungen führen. Schon durch einfaches Belassen des Tonometers bei Lidschluß läßt sich dieser Anstieg leicht verfolgen, wobei indessen nach der Messung durch Kammerwasserabfluß ein Druckabfall von relativ kurzer Dauer ermittelt werden kann.

Selbst die Nickhaut ist in der Lage, wenn sie sich bei mangelhafter Narkosetiefe über den Tonometerfuß legt, den Druck zu erhöhen.

Die Kaninchen reagierten auf äußere, qualitativ verschiedene Reize nicht selten sehr lebhaft mit Kopfheben, Gehversuchen, Positionswechsel und Wischbewegungen der Beine. Selbst das Annähern des Futternapfes an die Schnauze löste bei einzelnen Versuchstieren intensive Kaubewegungen aus. Das sorgfältige Hinlegen der narkotisierten Kaninchen in die Stallungen gab in der Regel zu lebhaften Gehversuchen und Lageveränderungen Anlaß, wobei wahrscheinlich der empfindliche Geruchssinn, angeregt durch die typische penetrante Luft des Milieus, das Spiel der Assoziationen auszulösen vermochte (bedingte Reflexe). Die akustische (Sprechen, Herumgehen, Lärmen) und optische (Lichteinfall) Beeinflussung der Versuchstiere war ebenfalls zu bemerkstelligen und zeitigte mehrfach die zuerst erwähnten Bewegungserscheinungen. Da die geschilderten Verhältnisse kein ungestörtes und exaktes Experimentieren gestatteten und zudem die Körperbewegungen zu meßbaren Augendruckschwankungen führten, wurden zunächst aufklärende Versuche mit verschiedenen Urethandosen, die zu der erwünschten Narkosetiefe führen

sollten, vorgenommen. Hierbei ergaben sich bestimmte Richtlinien, die in allen späteren Untersuchungen berücksichtigt worden sind. Da die günstigsten Resultate mit 1,25—1,5 g Urethan pro kg Körpergewicht erzielt wurden, kam als Grunddosierung stets 1,25 g/kg zur Anwendung. Geling es damit nicht, eine vollkommene Narkose zu erreichen, dann wurde unter individueller Abstufung zusätzlich Narkotikum appliziert, bis der Schlafzustand annähernd den geforderten Bedingungen entsprach. Für jedes Versuchstier wurde durch dieses methodische Vorgehen die Errichtung eines Dosierungsschemas ermöglicht, welches zudem gestattete, Äther und Holocain als unterstützende Versuchsmaßnahmen (s. Vers. R. Brückner et al.) wegzulassen.

Um einer Unterkühlung der Kaninchen, welche durch den Narkosezustand begünstigt wird, vorzubeugen, wurde als Wärmespender ein elektrischer Strahler benutzt.

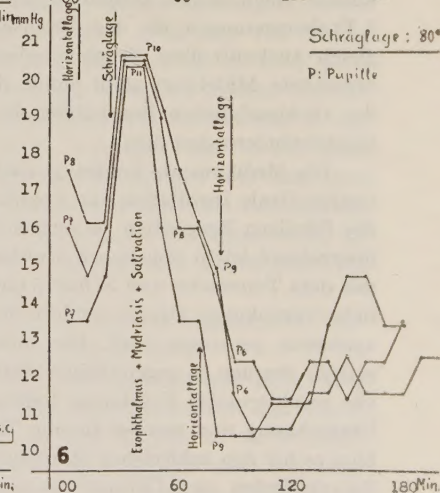
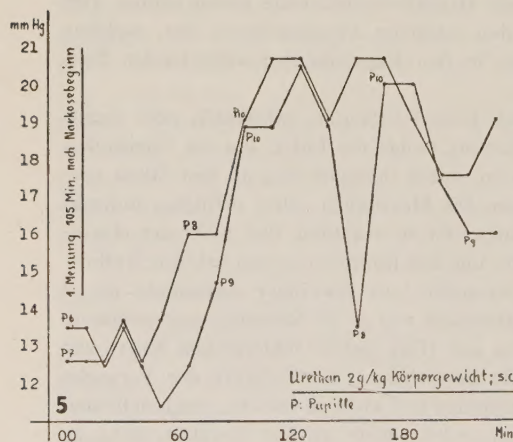
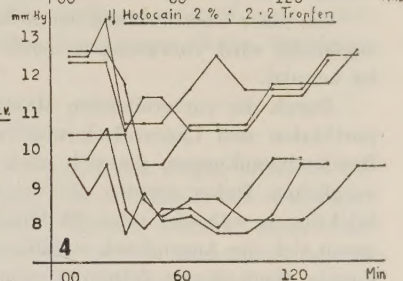
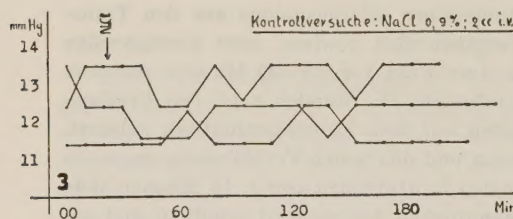
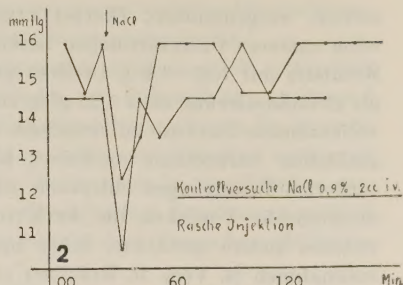
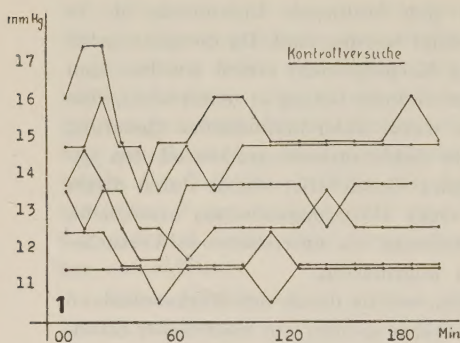
Durch die vorbereitenden Manipulationen (Herausnahme aus den Transportkästen und Lageveränderung) ergaben sich gewisse, zwar geringgradige Druckschwankungen, die sich nach einer Frist von 15—20 Minuten meistens ausglich. Daher wurden die Versuchstiere $1\frac{3}{4}$ Stunden nach den Urethaninjektionen während zirka 20 Minuten auf dem Experimentiertisch gelagert, damit sich der Augendruck stabilisieren und den neuen Verhältnissen anpassen konnte. Nach diesem Zeitpunkt erfolgten in Abständen von je 10 Minuten stets 3 Probemessungen, die den durchschnittlichen Anfangswert ermitteln und zugleich Auskunft über die eingetretene Druckkonsolidierung geben sollten. Der errechnete Mittelwert stellt somit den relativen Ausgangsdruck dar, welcher der rückbezüglichen Beurteilung der in den Experimenten auftretenden Tensionsveränderungen dient.

Die Medikamente kamen je nach Bedarf subcutan, intravenös oder durch conjunctivale Instillation zur Applikation, wobei die Lider, um ein Überlaufen der flüssigen Reagentien zu vermeiden, durch mäßigen Zug an den Zilien vorübergehend leicht abgehoben wurden. Die Messungen selbst erfolgten indirekt mit dem Tonometer von Schiotz, und es ist zu beachten, daß nicht der eigentliche intraokulare Druck, sondern die um den Impressionswert erhöhte Bulbusspannung gemessen wird. Die Ablesungen (mit jeweiliger Ausnahme der 3 ersten) wurden in regelmäßigen Intervallen von je 15 Minuten vorgenommen. Die resultierenden Ergebnisse kamen mit Hilfe der I. Schiotzschen Kurve zur Umrechnung und werden in mm Hg ausgedrückt. Im Verlaufe der Versuche kam es bei den zahlreichen Manipulationen fast stets zu leichten conjunctivalen Reizzuständen und Corneaerosionen, welche trotz größter Sorgfalt nicht zu vermeiden waren.

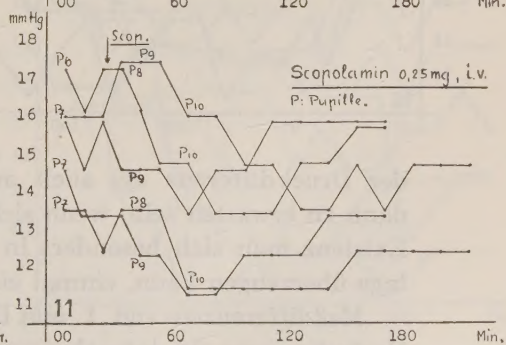
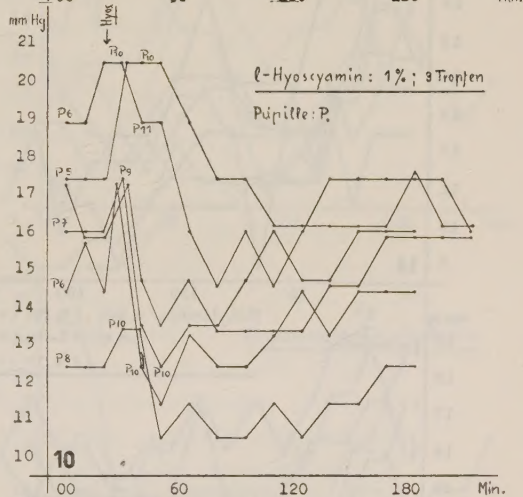
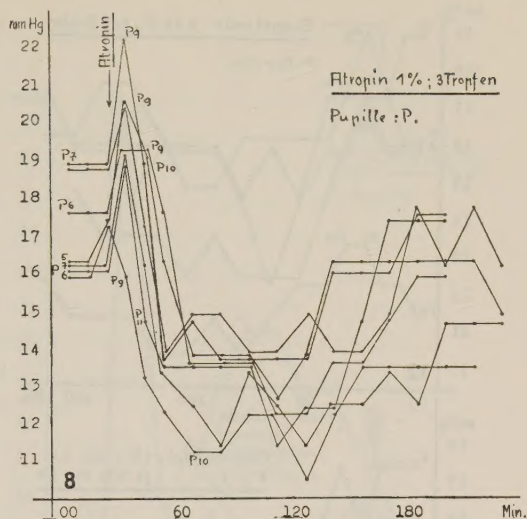
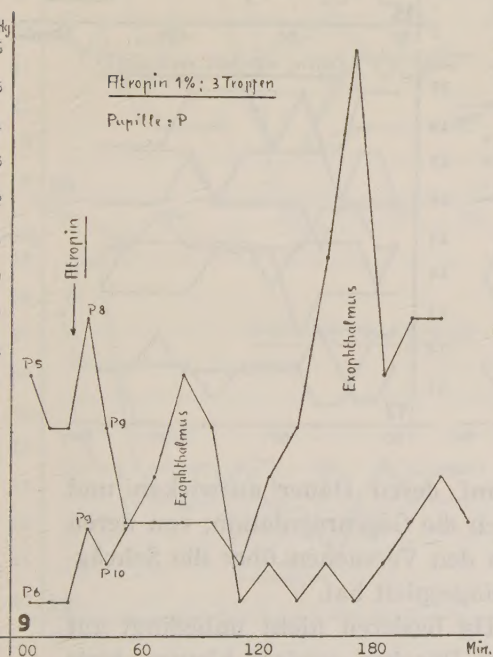
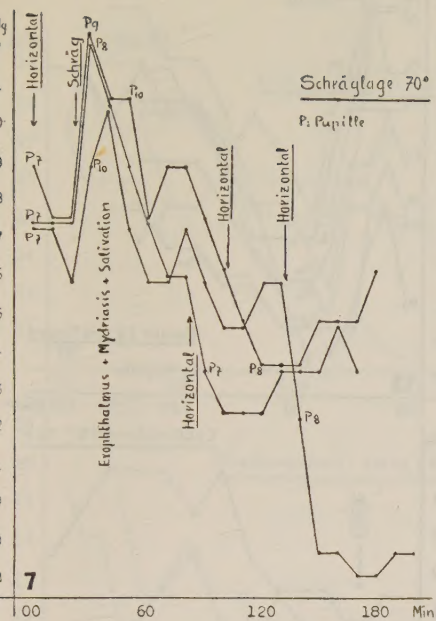
C. Ergebnisse.

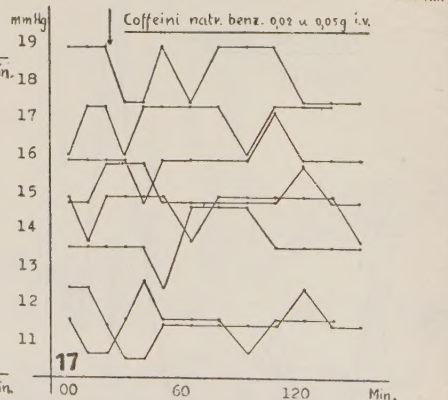
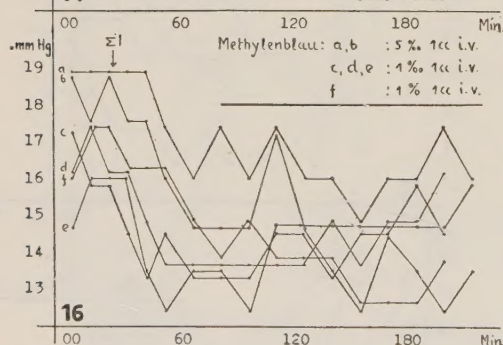
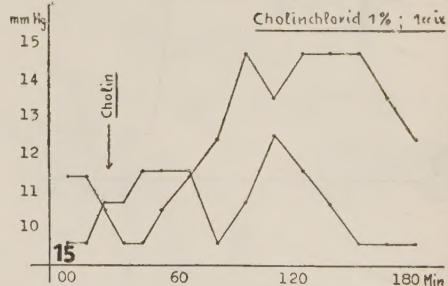
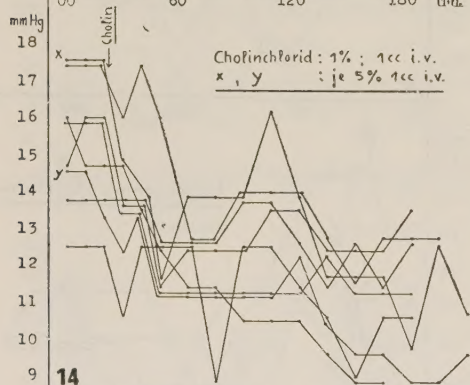
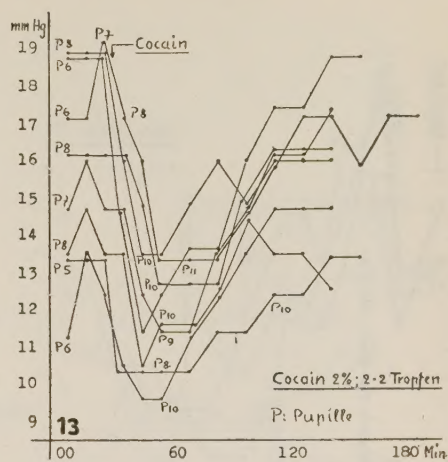
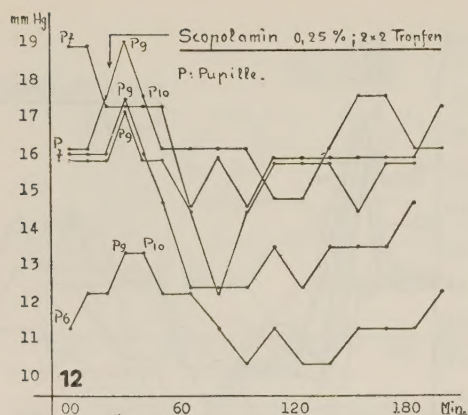
I. Kontrollversuche.

1. Die Untersuchungen in *Narkose*, ohne pharmakologische Beeinflussung des Augendruckes, ergaben in mehreren Fällen bei den initialen Messungen geringe Schwankungen von 1—3 mm Hg, welche mit der Zeit von konstanten Druckwerten abgelöst wurden (Fig. 1). Wahrscheinlich ist dieser Vorgang durch eine Sta-



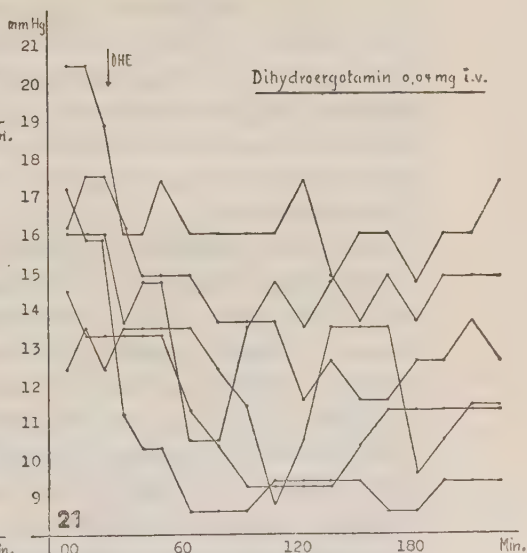
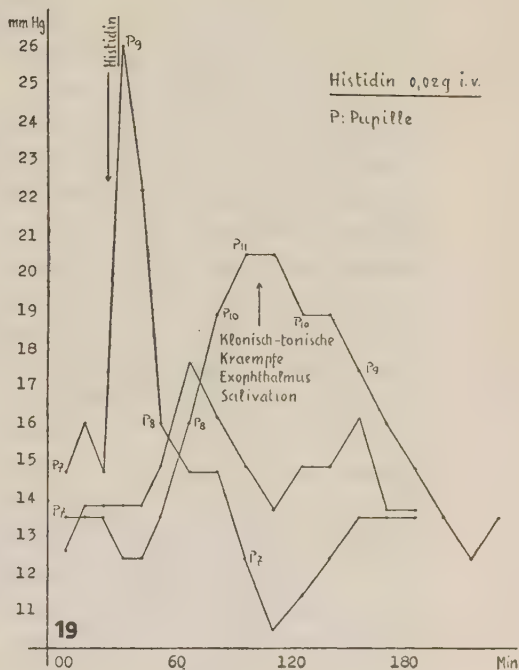
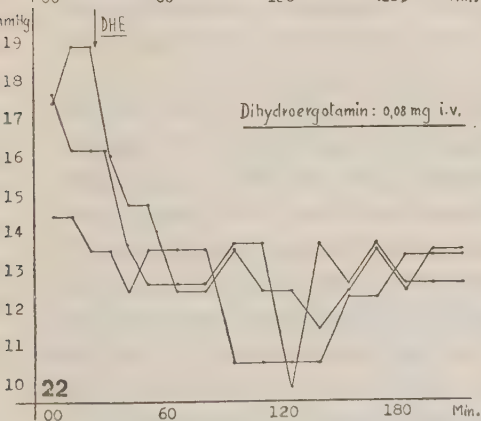
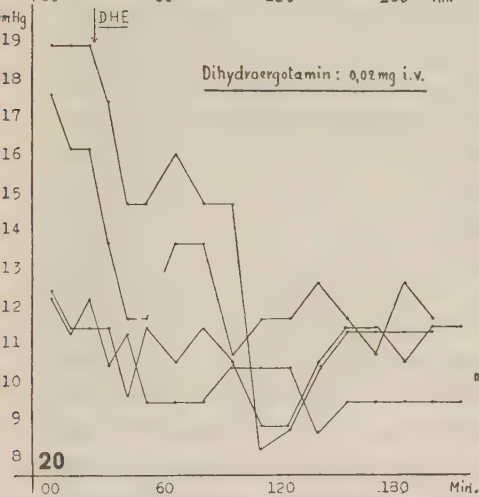
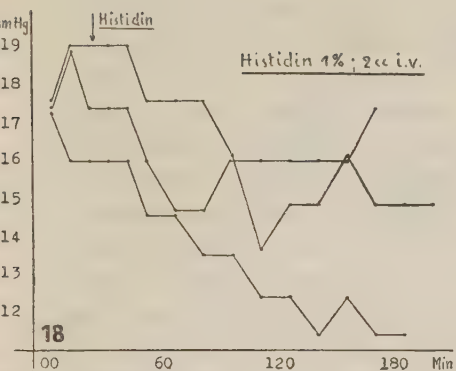
bilisierungstendenz des Augenapparates zu erklären. Die *Tonometerimpressionen* führen zu einer Störung der Druckverhältnisse durch Kammerwasserabfluß, welcher durch die anschließend vermehrte Kammerwasserbildung eine Kompensation erfährt. Dieser Prozeß, der sich bei den Messungen regelmäßig wiederholen kann, wirkt sich notgedrungen so lange auf die Versuchsergebnisse aus, bis das Auge imstande ist, die Normalisierung rasch zu bewerkstelligen. Dies dürfte sich sowohl auf die Höhe

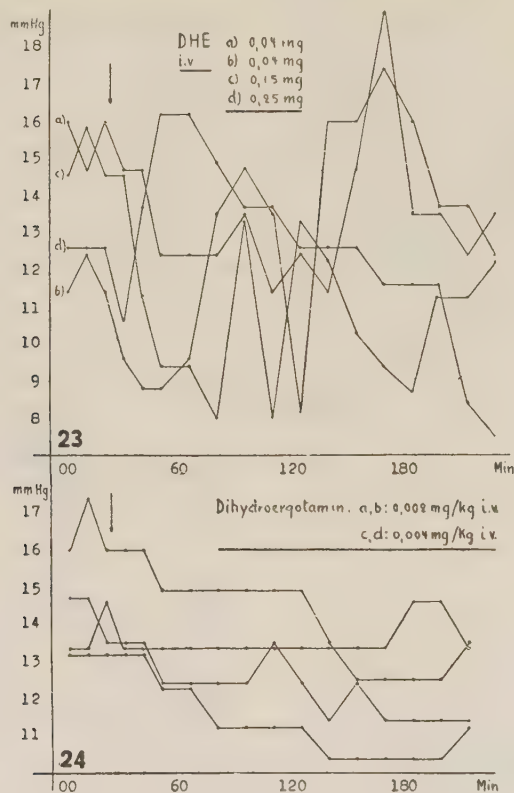




der Druckdifferenz als auch auf deren Dauer auswirken und dann zu erwarten sein, wenn sich die Gegenregulation, von deren Existenz man sich besonders in den Versuchen über die Schräglage überzeugen kann, einmal eingespielt hat.

Meßdifferenzen von 1 mm Hg basieren nicht unbedingt auf Veränderungen des intraokularen Druckes, sondern können, trotz





lang gepflegter Übung, auf Differenzen bei der Tonometrierung beruhen. Es ist zu beachten, daß bei wenigen Kaninchen auch äußerlich unмотivierte (Urethan?), evtl. aber physiologische Druckveränderungen aufgetreten sind, meistens im Sinne einer Tonussteigerung.

2. Da es denkbar war, daß die *i.v. Applikation*, wie sie für verschiedene Reagentien in Betracht kam, durch reflektorische Gefäßwirkung einen unerwünschten Effekt auf den Augendruck ausüben könnte, wurden mit physiologischer NaCl-Lösung verschiedene Versuche angestellt. Die Injektionen, die stets in die Ohrvenen erfolgten, ergaben bei *rascher Durchführung*, d. h. in nicht weniger Sekunden, 2mal (bei 4 Versuchen) eine Druckverminderung von 3, bzw. 4 mm Hg, welche sich nach 20—30 Min. wieder zurückbildete (Fig. 2). Erstreckte sich hingegen die Verabreichung der Lösung über eine Dauer von 1-2 Min., dann konnten keine besonderen Druckschwankungen konstatiert werden.

Diesem Umstand wurde bei allen späteren Versuchen konsequent Rechnung getragen (Fig. 3).

3. Das Aufsetzen des Tonometers gibt bei den Versuchstieren häufig Anlaß zu Lidschluß und längerem Orbiculariskrampf, und man ist daher genötigt gewesen (siehe oben), zur Herabsetzung der Corneasensibilität, *Holocain* (2%) in den Conjunctivalsack zu träufeln. Die Prüfung dieser Holocainwirkung führte in allen Fällen zu übereinstimmenden Drucksenkungen von 2—3 mm Hg, wobei nach 60—120 Min. der Ausgangswert wieder erreicht wurde (Fig. 4). Obwohl diese Fehlerquelle als gering erscheinen mag, wurde auf die Anwendung dieses Anästheticums verzichtet.

4. Da mit der üblichen Urethandosis von 1 g/kg kein reflexloser Schlaf erzielt werden konnte, ist als unterstützende Maßnahme in früheren Versuchen Äther verabreicht worden. Kontrollversuche damit führten bei den Tieren zu heftigen Abwehraktionen mit starken Wischbewegungen, welche so lange anhielten, bis eine vollständige Narkose erreicht war. Anschließende Messungen ergaben meistens Drucksteigerungen bis zu 6 mm Hg mit leichtem Exophthalmus, vielleicht im Zusammenhang mit der erhöhten Motilität, selten Senkungen von 2—4 mm Hg. Die Druckwerte normalisierten sich in der Regel im Verlauf von 5 bis 15 Min. *Neuschüler* fand bei Kaninchen durch Äthernarkose Druckerhöhungen von 2—6 mm Hg. Da *F.* und *M. L. C. Bernheim* fanden, daß Äther die Cholinesterase hemmt, könnte man erwarten, daß die Tension abnehmen würde. Berücksichtigt man die Tatsache, daß die Ätherwirkung nicht lange anhält und die Inhalationsprozedur daher bei den Tonometrierungen fast stets wiederholt werden muß, so läßt sich leicht ersehen, daß bei diesem Verfahren die Ergebnisse allzu ungünstig beeinflußt werden.

5. Bei Urethandosen, die gerade die erforderliche Schlaftiefe erzeugten, ergaben sich bezüglich des Augendruckes nur selten Abnormitäten. Größere Quantitäten von 2 g/kg Körpergewicht verursachten in 2 Fällen starke Druckzunahmen von 7, bzw. 8 mm Hg, verbunden mit klonisch-tonischen Zuckungen der Extremitäten (Fig. 5). Diese Erscheinungen, welche zudem von intensiver Pupillenerweiterung und Exophthalmus begleitet waren, schienen erst nach 3—4 Stunden abzuklingen, was zeitlich etwa der tiefen Narkosewirkung entsprach. Möglicherweise handelt es sich hier um einen parasymphaticolytischen Effekt, wie er dem Urethan einerseits von *W. E. Dixon* und *T. B. Brodie*, andererseits

von *F. Bernheim* zugeschrieben worden ist. Eigentlich würden wir vom Urethan einen drucksenkenden Effekt erwarten, da es, ähnlich wie Eserin, die Cholinesterase hemmt! Bei einer Dosierung von 1,75 g kam es bei einem einzigen Kaninchen zu ähnlichen, wenn auch nicht so markanten Erscheinungen mit Erhöhung des Druckes um 4 mm Hg. Ganz im Gegensatz zu den erwähnten Beispielen fiel bei einem andern Versuch der intraokulare Druck auf 7 mm Hg, d. h. erheblich unter den Ausgangswert und erholte sich erst 5—6 Std. nach Injektion des Narkoticums unter regelmäßigem Ansteigen auf 16 mm Hg.

Um sich von der Verschiedenartigkeit der Urethanwirkungen einen Begriff zu machen, genügt es, die bis jetzt in verschiedener Hinsicht erworbenen Kenntnisse kurz zusammenzufassen. Neben der Antibistaminwirkung, welche beispielsweise zur Anwendung beim Asthma bronchiale geführt hat, soll ihm auch ein antibakterieller und parasympathicolytischer Effekt zukommen. (*Farmer, Weinstein, McDonald, Dixon, Brodie, Bernheim*). Weitere Experimente ergaben Hyperglykämie und Glykosurie (*P. De*), während *Doljanski* und *Rosin* toxische Folgen auf die Leber von Ratten nachwiesen. Es bestehen auch gewisse Hinweise, daß Urethan ein Zellkerngift ist (*Dustin*). Neuerdings hat es als Antimitoticum Bedeutung erlangt und findet in der Behandlung der malignen Lymphogranulomatose, des Carcinoms und der verschiedenen Leukämieformen Verwendung. Als Nebenerscheinungen wurden besonders erwähnt Nausea und Emesis (*Hirschboeck, Lindert, Chase, Calvy*). Berücksichtigt man die therapeutische Dosierung von 3—4 g täglich für einen Menschen von durchschnittlich 70 kg und vergleicht diese mit den in unseren Versuchen angewendeten Dosen, nämlich 4,5—5,3 g Urethan, so entspricht diese Menge der 20—35fachen therapeutischen Dosis, die am Menschen gebräuchlich ist; sie könnte wohl in der Lage sein, beim Kaninchen Symptome, wie sie skizziert worden sind, zu produzieren, wenn auch nicht ersichtlich ist, wo im einzelnen die Angriffspunkte liegen. Dem Urethan sind wahrscheinlich die bei 3 Versuchstieren beobachteten schweren kachektischen Zustände zuzuschreiben, die trotz Schonung zu einer Abnahme der Körpergewichte um $\frac{1}{3}$ und mehr führten. Nach diesen Darstellungen ist eine kritische Beurteilung der Zweckmäßigkeit des Urethans angezeigt, um so mehr, als *Mies* darauf hinwies, daß die Narkoseart eine bedeutsame Rolle spielen dürfte. Eine Parallele zu den Nausea- und Brecherscheinungen beim Menschen (auch tagelang nach Absetzung der Medikation) kann in der längeren Freßunlust und motorischen Passivität, wie sie die Tiere zur Schau trugen, erblickt werden. Es wäre in weiteren Versuchen abzuklären, ob mit einem andern Narkotikum, z. B. Numal, bessere methodische Grundlagen geschaffen werden könnten. (*S. Jent* fand zwar kürzlich in 2 Versuchen beim Kaninchen Augendrucksteigerungen durch Numal; pers. Mitteilung.)

6. Versuche in *Schräglage*. — Bei einem Neigungswinkel von ca. 25° waren die Augendrucksteigerungen gering und vorübergehend und bewegten sich zwischen 1—3 mm Hg. Nach 30—40

Min. fiel der Druck trotz Beibehaltung der Schräglage spontan wieder ab, um sogar 1—2 mm Hg unter den Ausgangspunkt zu gelangen. Bedeutsamere Drucküberhöhungen von 4—7 mm Hg waren mit Schief lagen von 70—80° zu erreichen, wobei als auffälligste Begleiterscheinungen Exophthalmus, Pupillenerweiterung, starke Salivation und Tränenfluß beobachtet wurden.

Das Symptom des gesteigerten intraokularen Druckes kann nicht nur abhängig sein von gestörten Kammerwasserzu- und -abflußverhältnissen, sondern ist der Ausdruck einer Reaktion des Gesamtorganismus, welcher versucht, den unphysiologischen Verhältnissen entgegenzuwirken. Die Gegenregulation trat in bezug auf den Augendruck stets innerhalb von 40 Min. in Erscheinung und ergab nach dieser Zeitspanne in allen Versuchen übereinstimmend Normalisierung der Druckhöhen. Durch die anschließende Umlagerung der Versuchstiere in die Horizontallage und die damit verbundene Aufhebung des unphysiologischen Zustandes kam es zu rapidem Absinken des Druckes um 3—8 mm Hg unter den relativen Grundwert. Erst nach längerem Verweilen (oft über Stunden) gelang den in ihrem Flüssigkeitswechsel offenbar stark alterierten Augen der Druckausgleich (Fig. 6/7).

Es kann somit keine dauernde, zumindest der Versuchszeit entsprechende Drucksteigerung erzielt werden, und der Druckverlust fällt zudem in eine Periode, in welcher der zu erwartende pharmakologische Einfluß bereits zur Geltung kommen kann. Dadurch ist mit einem sich gegenseitig störenden Effekt der beiden Komponenten (Gegenregulation und Pharmakon) zu rechnen, welcher keine Beurteilung der resultierenden Druckschwankungen zuläßt. Nach Abklärung dieser Verhältnisse mußte die Schräglage aufgegeben werden, und die weitere Beobachtung beschränkte sich auf die Druckbeeinflussung bei Horizontallage.

II. Einfluß von Atropin, l-Hyoscyamin, Scopolamin.

1. Atropin.

Obwohl das Mydriaticum Atropin den Anspruch erheben darf, zu den Stoffen zu gehören, die in der Ophthalmologie besonders zahlreichen Prüfungen unterworfen worden sind, ist die Wirkungsweise auf den intraokularen Druck noch umstritten. Die Verminderung der Kammerwasserabsonderung durch intraokulare Gefäßverengerung, wie sie zuerst von Adamük beschrieben wurde, fand eine indirekte Bestätigung in zahlreichen Ver-

suchen, unternommen von *Wegner, Adamük, Weber, Dor, Pflüger, Stocker, R. Brückner* et al., welche am gesunden Auge regelmäßig eine Druckerniedrigung feststellen konnten. *Höltzke* und *Graser* gelangten zu gegenteiligen Ergebnissen, während *Bellarminoff* und *Golowin* ein indifferentes Verhalten konstatierten. Die hypothetischen Erklärungen für die Atropinwirkung erfuhren durch die klinischen Beobachtungen und Erfahrungen, welche vermehrten Druckanstieg beim Glaukomaugae ergaben, eine weitere Erschwerung.

In allen unseren Versuchen wurden 3 Tropfen einer 1%igen Atropinlösung in den Conjunctivalsack instilliert. Die Messungen ergaben in ihrer überwiegenden Zahl miteinander übereinstimmende Resultate. Gleichzeitig mit der erwarteten starken Pupillenerweiterung kam es innerhalb der ersten 10 Min. zu einem initialen Druckanstieg, der Werte von 1,5—4,5 mm Hg aufwies. Im Anschluß daran fiel der Druck rasch ab, um Beträge von 6,5 bis 8 mm Hg, und nur selten wurde der Ausgangswert nach 3—4 Std. wieder erreicht (Fig. 8).

Bei zwei Versuchen verhielten sich die Augendruckkurven abweichend von dieser Verlaufsform. In einem der Fälle kam es übereinstimmend mit den obigen Befunden zu primärer Steigerung mit nachfolgender Drucksenkung. Überraschend war aber dann ein intensiver Druckanstieg von 12,5 auf 26 mm Hg, der mit deutlichem Exophthalmus einherging. Die andere Ausnahme betraf ein Experiment, bei dem, nach initialer Erhöhung, statt des erwarteten Abfalls, der Druck weiter anstieg, um den Ausgangswert schließlich mit 6 mm Hg zu überhöhen (Fig. 9).

Diese gegensätzlichen Erscheinungen sind von früheren Autoren schon beobachtet worden und lassen vermuten, daß neurovegetativ wirksame Drogen eine ambivalente Tendenz aufweisen können.

2. l-Hyoscyamin.

Da Atropin ein Racemat darstellt, welches als Bestandteile l- und d-Hyoscyamin enthält, schien es von Interesse, die beiden Komponenten getrennt auf das Auge in Anwendung zu bringen. Ihre zentrale Wirkung ist mit Ausnahme der höheren Toxicität des d-Hyoscyamins übereinstimmend, dagegen weist das l-Hyoscyamin eine 40—100mal stärkere periphere Wirkung auf als der d-Anteil, welchem nur eine geringe therapeutische Wirkung zu-

kommt. Infolge der Schwierigkeiten, mit denen die Reindarstellung des d-Hyoscyamins verbunden ist, konnte nur das linksdrehende Isomere beschafft und am Auge geprüft werden. Der Effekt sollte erwartungsgemäß qualitativ dem Atropin, in quantitativer Hinsicht dagegen ungefähr dessen doppelter Wirksamkeit entsprechen.

Zunächst gelangte die linksdrehende Komponente s.c. zur Injektion in Mengen von 0,2 mg pro Tier, was, auf den Menschen umgerechnet, ca. einer 10fachen Dos. max. simpl. entsprechen würde. Trotz dieser hohen Dosierung waren die Erscheinungen gering und beschränkten sich auf Mydriasis, verminderte Salivation und minime uncharakteristische Augendruckveränderungen. Wurden dagegen 3 Tropfen einer 1%igen Hyoscyaminlösung in den Conjunctivalsack geträufelt, dann ergaben sich wesentliche Übereinstimmungen mit den beim Atropin gemachten Feststellungen (Fig. 10); eine gesteigerte Wirksamkeit, wie sie zu vermuten war, ließ sich objektiv nicht bestätigen.

3. *Scopolamin*.

Die atropinähnliche Wirkung des Scopolamins veranlaßte dessen Einbeziehung in unsere Untersuchungen, obschon bei einer Gegenüberstellung gewisse graduelle Unterschiede, beispielsweise der Pupillen- und Vagusfunktion, zu beachten sind. (Stärkere Pupillenreaktion, geringere Vagushemmung, allg. flüchtigere Erscheinungen [Møller]).

Die i. v. Scopolamindarreichungen (0,25 mg) führten zu keinen objektiv feststellbaren Veränderungen im Allgemeinverhalten der Tiere, obschon etwa die 10fache Einzelmaximaldosis (bezogen auf den Menschen) zur Injektion gelangte. Der intraokulare Druck sank um relativ geringe Beträge von 2—2,5 mm Hg und schien sich nach spätestens 2 Std. wieder auszugleichen (Fig. 11).

2 × 2 Tropfen einer 0,25%igen Lösung führten fast regelmäßig zu initialer Erhöhung des Augendruckes um 1—2 mm Hg und simultaner Pupillendilatation. Der Tensionsabfall, der nicht lange auf sich warten ließ, erreichte 2—4,5 mm Hg (Fig. 12); in einem Fall blieb er schwankend, ohne unter den Ausgangswert abzusinken.

Wir hatten von den Mydriatika, als Gegenspielern der Miotika, eine Steigerung des Augendruckes erwartet. Dem schien auch die durch Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin tatsächlich ausgelöste initiale Tonuszunahme zu entsprechen. Die Pupillenerweiterung, als Ursache einer Verkleinerung der

eventuell resorbierenden Irisvorderfläche, oder Kammerwinkelsynechien, wie sie *Leber* und *Bentzen* an enucleierten Glaukomaugen nachgewiesen haben, sowie ein mechanischer Verschuß des Kammerwinkels durch Anlagerung der Iriswurzel, der im akuten Glaukomanfall den steilen Druckanstieg zur Folge hat (*Leber, Bangerter, Goldmann*), können in unseren Versuchen für die vorübergehenden Drucksteigerungen schwerlich verantwortlich gemacht werden. Änderungen in den chemisch-osmotischen Beziehungen zwischen Blut und Gewebe mögen — weil völlig unübersehbar — ebenfalls von der Diskussion ausgeschlossen bleiben. Erwähnt sei lediglich die Möglichkeit einer constrictorischen Beeinflussung der vorderen Ciliarvenen durch die Mydriatika mit konsekutiver Verzögerung des Kammerwasserabflusses. Hinsichtlich dieser Vermutung geben die Untersuchungen von *K. W. Ascher* einen Hinweis, der bei erfolgreicher Behandlung des Glaukoms mit miotisch wirksamen Drogen vermehrten Kammerwasserabfluß durch die aqueous veins fand. *Gartner* stellte in Bestätigung der Versuche von *Ascher* nach Applikation von Miotika eine Verminderung des Erythrocytengehaltes in den aqueous veins fest. Vielleicht sind also wie andere Gefäße so auch die aqueous veins — wenigstens in ihrer extraskleralen Verlaufsstrecke — einem neurovegetativen Einfluß zugänglich und könnten durch Dilatation eine Erhöhung, durch Konstriktion eine Abnahme der Durchflußgeschwindigkeit des Kammerwassers bewerkstelligen.

Der letzte Erklärungsmodus umfaßt aber nicht die unter dem Einfluß der Mydriatika nach der Drucksteigerung eintretende Drucksenkung. Wollte man sie einer zeitlich der Konstriktion der aqueous veins nachfolgenden Verengung und «Abdichtung» der Ciliarkörperkapillaren zuschreiben, wie sie nach *Wessely* für die drucksenkende Wirkung z. B. des Adrenalins schon lange angenommen wird, so gerät man in Widerspruch zu den Anschauungen, die man sich bisher über die Wirkungsweise der Miotika gemacht hat. Zahlreiche Autoren haben bekanntlich auch nach Applikation von Miotika einen zweiphasigen Verlauf der Druckkurven darstellen können mit primärer Drucksteigerung und sekundärer Druckverminderung (*Grünhagen, Höltzke, Graser, Stocker, Golovin, R. Brückner* et al.), und nach *Thiel* soll hier für die Drucksenkung gerade die Erweiterung der Ciliarkörpergefäße wichtig sein. Diese Andeutungen mögen als Hinweis dienen, wie weit wir von einem wirklichen Verständnis dieser pharmakologischen Wirkungen noch entfernt sind.

III. Einfluß von cholinesterasehemmenden Stoffen.

1. Cocain.

Cocain, in seiner chemischen Struktur vollständig anders geartet, läßt in mancher Beziehung einen Vergleich mit den zuvor erwähnten Agentien zu. Dieser beschränkt sich zwar nur auf den Effekt und keineswegs auf den Wirkungsmechanismus. Durch die den Organismus für Adrenalin sensibilisierende Wirkung gelangt das Sympathische System zu erhöhtem Einfluß, was sich unter anderem in Gefäßkonstriktionen und Pupillendilatation (durch Reizung des Dilator pupillae) offenbart.

Wir haben den Kaninchen 2×2 Tropfen einer 2%igen Lösung in den Conjunctivalsack instilliert. Die Wirkung war meistens schon innert 10—20 Minuten ersichtlich aus einer beginnenden Drucksenkung. Diese erreichte ihr Maximum nach 20—30 Min. und schwankte, abgesehen von einem Fall, wo sie 7,5 betrug, zwischen 3 und 5 mm Hg. Mit wenigen Ausnahmen war der Einfluß auf den intraokularen Druck nur vorübergehend, so daß der Anfangswert im Verlauf von 60—80 Min. wieder erreicht wurde. Die Mydriasis gelangte in der Regel im Moment des geringsten Augendruckes auf ihren Höhepunkt, was zur einstigen Theorie von *Leber* u. a. (Druckzunahme durch Mydriasis und umgekehrt) im Gegensatz steht (Fig. 13).

Bei 3 Versuchen kam es zu uncharakteristischen Reaktionen der Augen, bestehend aus mäßigen Druckschwankungen von 1—3 mm Hg. Allgemeinerscheinungen wurden bei dieser Anwendungsweise des Cocains nicht festgestellt.

Im großen und ganzen ähneln die Augensymptome bei dem untersuchten Lokalanästhetikum denen der Sympathicusreizung. Die auf lokale Cocainapplikation eintretende Verlangsamung der Kammerwasserregeneration (*Panas*) und die gleichzeitig mit der Mydriasis einhergehende Augendrucksenkung (*Stocker*) können auf intraokulare Gefäßverengerungen zurückgeführt werden, die offenbar eintreten, obwohl *Ammon* und *Zipfel* mit therapeutischen Dosen von Cocain eine beachtenswerte Hemmung der Cholinesterase nachwiesen. Es sei beigefügt, daß *Leber* am Glaukomaug durch Cocain weitere Druckzunahme beobachtet hat.

2. Cholin.

Der Einfluß des Acetylcholins auf das Auge ist schon mehrfach geprüft worden, so beispielsweise von *Gallois* und *Dechamps*, *Redslob* und *Rossi*, welche intraokulare Drucksenkungen beobachteten. *Velhagen* registrierte bei Kaninchen und Katzen nach intravenösen Injektionen allgemeinen Blutdruck- und Augendruckabfall. Da Cholin qualitativ prinzipiell den gleichen Effekt hervorbringt wie Acetylcholin, dieses aber durch seine Acetylierung ca. 1000mal stärker wirkt, schien eine Beeinflussung des Augendruckes durch größere Cholinmengen möglich.

In unseren Versuchen wurden 0,01 und 0,05 g Cholin i.v. injiziert. Hierbei handelte es sich um ziemlich hohe Dosen, da beim Kaninchen 0,1 g Cholin pro kg Körpergewicht bei rascher Zufuhr ad exitum führt, während die Senkung des Blutdruckes schon bei 0,1 mg/kg erreicht wird. Das Auge verhielt sich bei den Versuchen different und reagierte innerhalb von 10—30 Min. nach

Injektion des Cholins mehrfach mit mäßiger Verminderung, selten mit Steigerung des Druckes. Der maximale Druckabfall in der Höhe von 2—6 mm Hg vollzog sich innert 30—40 Min., verzögerte sich aber in einigen Fällen bis zu 2 Std. Zeichen einer Normalisierung des intraokularen Druckes waren nach 3 Std. und mehr nicht zu erkennen, trotz dem Umstand, daß das Cholin außerordentlich rasch aus dem Kreislauf verschwindet (*M. Guggenheim: Biogene Amine*) (Fig. 14).

Zwei Fälle waren gekennzeichnet durch Druckanstiege von 2, bzw. 3 mm Hg, wobei sich im zweiten Falle dieser nach primärem Druckverlust einstellte (Fig. 15).

Die Nebenwirkungen, bestehend in vermehrter Salivation und Tränenfluß, Defäkation und Miktion, die mehrmals beobachtet wurden, sind wohl auf einen parasymphaticomimetischen Effekt zurückzuführen. (Cholin kann unter dem Einfluß eines wasserabspaltenden Fermentes in der Darmwand eine Veresterung erfahren, was sich in gesteigerter Peristaltik kundtut) (*Guggenheim, Biog. Amine*). Das Verhalten der Pupillen war uncharakteristisch und ließ die erwartete Miosis vermissen.

Die Affinität zur Acetylcholinesterase, welche dem Cholin zugeschrieben wird, soll zu einer Beeinträchtigung von deren fermentativer Funktion führen (*Roepke*). Diese Hemmung findet sich sowohl beim Physostigmin, als auch in vitro beim Methylenblau, wobei vielleicht der quaternären Ammoniumbase, die diesen 3 Stoffen gemeinsam ist, eine Bedeutung zukommt (*Massart und Dufait, Rentz*). Die periphere Dilatation der Arteriolen und Kapillaren durch Cholin wurde unter anderem von *Monnier und Streiff* beschrieben, ohne daß diese indessen neben der Blutdrucksenkung auch eine Senkung des Augendruckes beobachten konnten.

3. Methylenblau.

Methylenblau ist, wie *Massart, Dufait* und *Rentz* darlegten, als stark dissoziierte quaternäre Ammoniumbase selbst in γ -Dosen ein starker Hemmkörper der Cholinesterase. Nach Einverleibung des Methylenblau konnte im ganzen Tierkörper eine Abnahme der Enzymaktivität nachgewiesen werden (*Rentz*). Gestützt auf diese Beobachtungen vermuteten wir, daß der Augendruck, ähnlich wie durch Physostigmin, zu senken sei.

In unseren Versuchen wurden Dosen von 0,001, 0,005 und

0,01 g verwendet, wobei die erste ungefähr der therapeutischen, die letzte der Maximaldosis beim Menschen entspricht. Die Messungen führten zu keinen übereinstimmenden Befunden, verrieten aber doch, mit Ausnahme einzelner Augen, die keine Beeinflussung erkennen ließen, eine Neigung zur Drucksenkung. Diese betrug in wenigen Fällen 2—3 mm Hg bei der 1 %igen, 3—5 mm Hg bei der 0,5 %igen und 1—3,5 bei Anwendung der 1 %igen Lösung (je 1 ccm i.v.) (Fig. 16). Zwei Versuche fielen auf durch intraokulare Drucksteigerungen von 3 bzw. 7 mm Hg mit anschließendem Abfall der Tension. Abgesehen von der ausgesprochenen Mydriasis bei der Zunahme des Druckes um 7 mm Hg, verhielten sich die Pupillenweiten ganz uncharakteristisch. Wesentliche Drucksenkungen in Kombination mit Miosis, wie man sie angesichts der cholinesterasehemmenden Wirkung erwartet hätte, wurden nicht beobachtet.

4. Coffein.

Coffein hat neben der zentral-nervösen auch eine direkte Gefäßwirkung und greift an der Gefäßmuskulatur an. Wie sich im einzelnen die Gefäße verhalten, ist nicht eindeutig abgeklärt, da sowohl Dilatation als auch Konstriktion beobachtet wurden (so von *Kühn*, *Shiroshita* und *Omura*). *Endo* fand allgemeine Blutdrucksteigerung und Senkung des Kapillardruckes. Wahrscheinlich sensibilisiert Coffein die motorischen Nervenendigungen und die peripher davon gelegenen Nervenanteile für Acetylcholin (*Huidobro* und *Amenbar*). *F.* und *M. L. C. Bernheim* wiesen zudem eine Hemmung der Cholinesterase nach. Es war somit denkbar, daß Coffein auch auf die intraokularen Gefäße und sekundär auf den Augendruck einen maßgeblichen Einfluß ausüben könnte.

Die i.v. Zufuhr von 0,02 und 0,05 g Coff. natr. benz. führte nur 2mal zu unbedeutenden sofortigen Druckverlusten von 3 mm Hg mit Erholung innert 80 Min. Bei den andern Versuchen ergaben sich nur solche Unterschiede, die entweder auf die Messungen oder die physiologischen Schwankungen zurückgeführt werden können. Nebenerscheinungen und bemerkenswerte Pupillenveränderungen konnten nicht festgestellt werden (Fig. 17). Der vermutete cholinesterasehemmende Effekt mit Gefäßerweiterung und intraokularer Drucksenkung ist trotz der eher hohen Dosen nicht eingetreten. Möglicherweise ist die sensibilisierende Wirkung für das Acetylcholin ungenügend, oder sie wird durch den zentral-vasomotorischen Einfluß wettgemacht.

IV. Einfluß von Histidin und DHE «Sandoz».

1. Histidin.

Das mit der Nahrung aufgenommene Histidin wird z. T. in Histamin übergeführt und bei parenteraler Applikation in Form dieses Abbauproduktes vermehrt in den Organen (bes. Lunge) gespeichert (*Bloch und Pinösch*). *Marczak* stellte bei Histamininjektionen eine prompte Augendrucksenkung von 10 mm Hg und mehr fest, allerdings verbunden mit unerwünschten Nebenerscheinungen. Dies führte uns zur Überlegung, daß durch Histidin evtl. eine indirekte Beeinflussung des intraokularen Druckes zu erreichen wäre.

Nach der intravenösen Injektion einer 1%igen wäßrigen Histidinlösung (je 2 ccm = 0,02 g) ergaben sich neben geringen Druckverminderungen von 2—5,5 mm Hg in der Mehrzahl negative Resultate. Dort, wo es zur Senkung der Tension kam, war der Effekt erst nach 60—80 Min. ersichtlich (Fig. 18). Ganz unerwartet aber erfolgten in drei Fällen recht bemerkenswerte Druckzunahmen von 4, 7 und 11 mm Hg, welche sich, wie bei allen früheren Versuchen (mit Ausnahme des Cocains), mit Pupillenerweiterung verbanden (Fig. 19). Bei einem der Tiere stellten sich Erscheinungen, ähnlich denen des anaphylaktischen Schockes ein; sie bestanden in klonisch-tonischen Krämpfen, stark erschwelter Atmung mit tiefen Inspirationen und Wischbewegungen der Vorderpfoten. Die Ursache dieser Symptome kann eventuell auf einem Histamineffekt beruhen, da Histidin für eine solche Wirkungsweise kaum in Frage kommt.

2. Dihydroergotamin «Sandoz».

DHE ist ein wenig toxisches Sympathicolyticum mit gefäß-erweiternder und blutdrucksenkender Wirkung (*Rothlin*). Dementsprechend war zu erwarten, daß es durch Erzeugung eines parasympathischen Übergewichtes auf den intraokularen Druck in ähnlicher Weise wirke wie die cholinergischen, bzw. cholinesterasehemmenden Miotica. Mit DHE «Sandoz» hat *Marczak* bereits Augendrucksenkungen erzielt, und wir haben in einer größeren Versuchsreihe nachgeprüft, ob sich die für die Glaukomtherapie eventuell bedeutsamen Ergebnisse bestätigen ließen.

Wir erhielten bei stets intravenöser Applikation des Pharmakons nicht nur bei verschieden hoher Dosierung, sondern auch innerhalb der gleichen Dosierungsgruppen recht verschiedene Re-

sultate. Obwohl sich die Tendenz zur Augendrucksenkung in den meisten Versuchen bestätigen ließ, konnte keine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich des qualitativen und quantitativen Geschehens ermittelt werden. Große zeitliche Unterschiede von 10–80 Min. wurden schon für den Beginn der Wirkung nachgewiesen. Auch quantitativ wichen die gefundenen Meßwerte stark voneinander ab; sie bewegten sich zwischen 0 und 11 mm Hg. Der intraokulare Druck zeigte einen eher stufenförmigen als stetigen Abfall, wobei der geschilderte Verlauf nicht selten unterbrochen wurde durch plötzliche unмотivierte Zunahme des Druckes. Auch die Dauer des beobachteten Effektes differierte beträchtlich und schien den verwendeten Dosierungen keineswegs proportional zu sein (Fig. 20, 21, 22). Wie uneinheitlich die Erscheinungen waren, wird weiter illustriert durch die Beobachtung von drei Fällen mit sekundärem Druckanstieg und Überhöhung des Ausgangswertes um 3–6 mm Hg, verbunden mit Mydriasis und Exophthalmus. Bei einem Versuchstier stellten sich 30–40 Min. nach intravenöser Zufuhr von 0,25 mg DHE (ca. 10fache therap. Dosis des Menschen) zudem klonisch-tonische Zuckungen ein. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in einem andern Falle bei Applikation von 0,15 mg DHE gemacht (Fig. 23). Diese individuellen Reaktionen dürften auf eine gesteigerte neurovegetative Labilität der beiden Kaninchen zurückzuführen sein, da die betreffenden Tiere auch anläßlich anderer Versuche ein besonderes Verhalten zeigten. Keine oder nur geringe Druckveränderungen bis zu 4 mm Hg wurden mit den mutmaßlichen Schwellendosen von 0,002–0,004 mg/kg Körpergewicht erzielt (Fig. 24).

Die Befunde von *Marczak* wurden also nur teilweise bestätigt, was bei Behandlungsversuchen des menschlichen Glaukoms mit DHE Berücksichtigung verdient.

D. Diskussion.

Die *Mehrzahl* der mit den verschiedenen Pharmaka ausgeführten Versuche berechtigt zu der Aussage: Charakteristische Unterschiede in der Wirkung der nach bestimmten Gesichtspunkten ausgewählten Medikamentengruppen lassen sich mit Bezug auf den Augendruck des Kaninchens nicht nachweisen. Die Wahl der Medikamente erscheint nahezu gleichgültig; entweder geschieht nichts, oder es resultiert nach oder ohne vorausgehende passagere Drucksteigerung eine Augendrucksenkung. Mit andern Worten: Das mit normalem Augendruck verbundene Gleichgewicht des intraokularen Flüssigkeitswechsels kann mit den ver-

wendeten Methoden leichter und dauerhafter in Richtung einer Hypotonie umgestoßen werden als in der umgekehrten, für das Sehorgan auch viel gefährlicheren Richtung der Hypertonie, wobei im übrigen die Frage offen bleibt, ob ohne Narkose das normale Gleichgewicht nicht noch viel stabiler wäre. Es scheint, als sei das normale Auge nicht nur durch das *Schlemmsche* Filter, sondern in vielfältiger Weise gegen Steigerungen des Augendruckes gesichert. So gibt es denn wahrscheinlich kaum Stoffe, die das Attribut «augendrucksteigernd» verdienen, während die Zahl derer, die zu den «augendrucksenkenden» gerechnet werden könnten, sicherlich unbegrenzt ist, und die klassischen Miotica, wie Pilocarpin, Eserin, Prostigmin usw., werden vor den übrigen augendrucksenkenden Mitteln wohl nur deshalb ihre dominierende Stellung behalten, weil die Vielzahl möglicher Nebenwirkungen, die für das Auge ebenso wie für den Gesamtorganismus recht bedenklich sein können, bei ihnen im allgemeinen hinter der Augendrucksenkung zurücktritt. Auf die interessante Frage, ob die Höhe des Acetylcholinspiegels im Auge, bzw. eine vermehrte oder verminderte Aktivität der Cholinesterase, bei der Regulation des intraokularen Flüssigkeitswechsels eine entscheidende Rolle spielen, geben unsere Versuche die erhoffte Antwort leider nicht. Die «ungewohnte» Beobachtung, daß sich unter den am Kaninchen geprüften «drucksenkenden» Mitteln auch Mydriatica (Atropin, Scopolamin, Cocain) befinden, wurde bereits S. 56 diskutiert.

Die Reaktionen einer *Minderzahl* von Tieren — es handelte sich unter den 26 benützten Kaninchen um 3 bestimmte Einzelindividuen — fallen aus dem Durchschnitt heraus. Es sind dies unvermittelte, teilweise erhebliche Drucksteigerungen von längerer Dauer, verbunden mit Mydriasis, Exophthalmus und anderen außergewöhnlichen Allgemeinsymptomen, sowohl in der Urethanarkose allein als auch bei der Kombination von Urethan mit Atropin, Histidin oder Dihydroergotamin. Wir empfinden es als einen besonderen Glücksfall, daß sich diese 3 Kaninchen, die man vielleicht als «vegetativ labil» bezeichnen darf, unter unseren Versuchstieren befanden. Ob die beobachteten Phänomene hier wirklich direkte oder indirekte Sympathicuseffekte — sei es im Gefolge einer (noch hypothetischen) Konstriktion von aqueous veins oder einer Kolloidverstopfung des *Schlemmschen* Filters oder einer abundanten Hypersekretion intraokularer Flüssigkeit — darstellen, muß offengelassen werden. Es zeigt dies nur, wie komplexe Zustandsänderungen im Tierorganismus bei diesen

drei, aber sicher auch bei den übrigen Kaninchen (Blutverteilung und -druck, Blut- und Gewebsschemismus usw.) während der Versuche anzunehmen sind; in welcher Weise die zugeführten Medikamente an diesem Geschehen ursächlich beteiligt sind, läßt sich noch nicht übersehen.

Wir betrachten die beobachteten «Ausnahmen» nicht als Schönheitsfehler, die, wenn nur genügend zahlreiche Versuche an «durchschnittlich» reagierenden Tieren vorliegen, vernachlässigt werden dürfen, wie das wohl bei pharmakologischen Serienuntersuchungen mitunter geschieht. Wir sehen im Gegenteil für die experimentelle Glaukomforschung gerade hier² einen Ausgangspunkt, von dem weitere Untersuchungen zu beginnen haben. Es handelt sich um die Frage: gibt es Versuchstiere, die von Natur disponiert sind oder in denen ohne grob-traumatisierende Eingriffe eine Disposition erzeugt werden kann, die sie in den Stand setzt, «Anfälle» ähnlich dem inflammatorischen Glaukom zu produzieren? Sollte die Beantwortung positiv ausfallen, was wir für möglich halten, so wäre mit solchen speziell ausgewählten Tieren weiterzuarbeiten und damit endlich eine Grundlage geschaffen, auf der allein eine weitere tierexperimentelle Aufklärung von Problemen, die das menschliche Primärglaukom uns stellt, aussichtsreich erscheint.

Zusammenfassung.

Es wurde an 26 Kaninchen in Urethannarkose der Einfluß verschiedener Pharmaka auf den Augendruck tonometrisch geprüft. Atropin-, 1-Hyoscyamin- und Scopolamininstillationen bewirkten nach vorübergehendem Druckanstieg eine Drucksenkung, Cocain ebenfalls deutliche Drucksenkung. Die nach i.v. Cholinapplication eintretende Drucksenkung war weniger ausgesprochen, noch weniger deutlich eine Senkung durch Methylenblau. Auf Coffeininjektionen verhielten sich die Versuchstiere bezüglich des Augendruckes im ganzen indifferent, desgleichen — von einigen Ausnahmen abgesehen — auf Histidininjektionen. Nach Verabfolgung von Dihydroergotamin «Sandoz» war im allgemeinen eine Tendenz zur Druckabnahme erkennbar.

Die meisten Tiere reagierten also mit Drucksenkung; nur drei Individuen zeigten unvermittelte Drucksteigerungen und außergewöhnliche Allgemeinsymptome. Für weitere Untersuchungen wird man speziell derartige «vegetativ labile» Versuchstiere auswählen müssen.

² Siehe auch die Prostigmin-Versuche von R. Brückner, Hermann und Jent.

Summary.

26 rabbits were tested (in urethan narcosis) with the tonometer on the influence of different drugs upon the tension of the eye. Atropine, l-hyoscyamine and scopolamine instillations produce a lowering of the tension following a transitory rise. So did cocaine. After intravenous choline application the lowering of tension was less pronounced, even less with methylen blue. The effect of coffee injections upon the tension was indifferent in all animals; after histidine injections with few exceptions, the same effect. After dihydroergotamine "Sandoz" there was a tendency to lower tension. Most of the animals showed a decrease in tension of the eye; only 3 reacted with increase and peculiar general symptoms. For further investigations one will select special "vegetative labile" animals.

Résumé.

Contrôle tonométrique de l'influence de différents médicaments sur la tension intra-oculaire de 26 lapins endormis à l'uréthane. Après une élévation passagère, l'atropine, l-hyoscyamine et la scopolamine en instillations provoquèrent un abaissement de la tension, de même pour la cocaïne. L'abaissement se produisant après injection intra-veineuse de choline était moins prononcé, et encore moindre après le bleu de méthylène. La réaction aux injections de caféine fut indifférente en général, de même — à part quelques exceptions — après celles à l'histidine. L'emploi de Dihydroergotamine « Sandoz » provoquait généralement une tendance à la diminution.

La plupart des sujets réagirent donc avec des diminutions, 3 seulement eurent des montées brusques de pression et des symptômes généraux extraordinaires. Pour des recherches ultérieures, il faudra choisir spécialement des sujets à « labilité végétative » semblable.

Literatur.

Adamük: Cbl. f. d. med. Wissensch. 36 (1866) (Zit. Leber); Ann. d'Ocul. LVIII (1867) (Zit. Leber); Ber. d. Ophth. Ges. v. Zehenders Monatsblatt IV, 386 (1868) (Zit. Leber). — Ammon, R.: Die Hemmkörper der Cholinesterase, in: Ergebnisse der Enzymforschung, Bd. 9 (1943). — Ammon u. Zipfel: Klin. Wschr. 1176 (1941). — Ascher, K. W.: Amer. Jour. Ophth. Ser. III. 25, 31, 1174, 1301 (1942); Ser. III. 29, 1373 (1946). — Bangerter, A., u. H. Goldmann: Ophthalmologica 102, 321 (1941). — Bellarmino: Pflügers Arch. XXXIX, 449 (1886) (Zit. Leber). — Bentzen: Graefe's Arch. XLI, 4, 42 (1895). — Bernheim, F.: Arch. Internat. d. Pharmacodyn. et de thérap. 46, 169 (Okt. 1933). —

Bernheim, F., u. M. L. C.: J. Pharmacol. (Am.) 57 (1936). — Bloch, W., u. Pinosch: Z. phys. Chem. 236, 239 (1936) (Zit. Guggenheim). — Brückner, R., Ch. Hermann u. S. Jent: Beitrag zur physikal. u. pharmak. Beeinflussung des Augendruckes. Ophthalmologica, Festschrift f. Prof. Dr. A. Brückner (1949). — De P.: Indian J. M. Research 34, 185 (Mai 1939). — Dixon, W. E., u. T. B. Brodie: J. Physiol. 29, 97 (März 1903). — Dor: Arch. f. Ophth. XIV, 1, 12 (1868) (Zit. Leber). — Doljanski, L., u. A. Rosin: Am. J. Path. 20, 945 (Sept. 1944). — Dustin, A. P.: Arch. d'Anat. micro. 25, 37 (1929). — Endo: Acta Soc. ophth. jap. 39, 545 (1936) (Zit. Streiff u. Monnier). — Erdmann, P.: Graefe's Arch. LXVI, 325 (1907). — Farmer, L.: J. Lab. a. clin. Med. 24, 453 (Febr. 1939). — Gallois u. Dechamps: Bull. Soc. Opht. Paris 402 (1928). (Zit. Streiff u. Monnier). — Gartner: Arch. of Ophth. 35, 522 (1946). — Golowin: Ref. in Michel's Jahresber. (1901) (Zit. Leber). — Graser: Inaug.-Diss. Erlangen (1883) (Zit. Leber). — Grünhagen: Arch. f. Ophth. XV, 265 (1869) (Zit. Leber). — Guggenheim, M.: Die biogenen Amine, 3. Aufl. (1940) Karger, Basel. — Häfeli, W.: Ophthalmologica 112, 226 (1946). — Heisrath: Zbl. f. d. med. Wiss. 43 (1879) (Zit. Erdmann). — v. Hippel u. Grünhagen: Arch. f. Ophth. XIV, 3, 219 (1868) (Zit. Leber). — Hirschboeck, Chase, Lindert u. Calvy: J. Amer. Med. Assoc. 136, 2 (Jan. 1948). — Hölzke u. Graser: Graefe's Arch. XXIX, 2, 1 ff. (1883) (Zit. Leber). — Huidobro u. Amenbar: J. Pharmacol. 84, 82 (1945) (Zit. Möller). — Koster: Graefe's Arch. XLI, 2, 30 (1895) (Zit. Leber). — Kühn: Arch. exper. Path. 94, 74 (1922) (Zit. Streiff u. Monnier). — Leber, Th.: Handbuch d. gesamten Augenheilkunde II. Bd., Abtlg. 2 (1903). — Marczak, M.: Über die Wirkung von DHE Sandoz, Histamin und Antistin Ciba auf den Augendruck beim Kaninchen (erscheint demnächst). — Massart u. Dufait: Natuurwetensch. Tijdschr. 22, 243 (1940) (Zit. Ammon). — Mies, H.: Z. Biol. 97, 218 (1936); 99, 141 (1938). — Möller, K. O.: Pharmakologie (1947), Benno Schwabe, Basel. — Neuschüler: Ann. Di Ottalm. XXVIII, 314 (1899) (Zit. Leber). — Panas: Einfluß d. Trig. auf d. Augendruck (1876) (Paris) (Zit. Leber); Arch. d'Opht. VII, 97 (1887) (Zit. Leber). — Pflüger: Arch. f. Augen- u. Ohrenhkl. II, 2, 1 (Zit. Leber). — Redslob: Bull. Soc. Opht. franç. 243 (1930) (Zit. Streiff u. Monnier). — Rentz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 196, 148 (1940) (Zit. Ammon). — Roepke: J. Pharm. and exp. Ther. 59, 264 (1937) (Zit. Guggenheim). — Rossi: Arch. Ottalm. 573 (1931) (Zit. Streiff u. Monnier). — Rothlin, E.: Schweiz. Med. Wschr. 49, 1254 (1946). — v. Schulten: Graefe's Arch. XXX, 3, 1 (1884) (Zit. Leber). — Shiroshita u. Omura: Jap. J. Med. Sci. 4 (1930) (Zit. Streiff u. Monnier). — Stocker: Graefe's Arch. XXXIII, 1 (1872) (Zit. Leber). — Streiff, E. B., u. M. Monnier: Der retinale Blutdruck, Wien, Springer (1946). — Süllmann, H.: Ophthalmologica, Übersichtsreferate: Biochemie des Auges. Vol. 96, 37 (1938/39), Vol. 105, 175 (1943), Vol. 113, 45, 108 (1947). — Thiel, R.: Ber. d. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg 44, 118 (1924). — Troncoso: La Clin. opht. VII, 2 (1901) (Zit. Leber). — Velhagen: Ber. d. Dtsch. Ophth. Ges. Leipzig 49, 316 (1932). — Weber: Arch. f. Ophth. XIII, 1, 250 (1867) (Zit. Leber). — Wegener: Arch. f. Ophth. XII, 2 (1866) (Zit. Leber). — Weinstein, L. u. McDonald, A.: J. Immunol. 54, 117 (1946). — Wessely: Ber. d. Dtsch. Ophth. Ges. XXVIII, 69 (1900). — Wessely, Schulze u. Schirmer: Ber. d. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg 33, 143 (1906).

